

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

501

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

par

BABANI Fiqret

Né le 15 juillet 1914, à Korçë (Albanie).

APERÇU SUR L'ÉTAT ACTUEL
DE LA THÉRAPEUTIQUE PAR
L'HORMONE MALE
EN GYNÉCOLOGIE

Président : M. AUBERTIN. Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

BABANI Fiqret

Né le 15 Juillet 1914, à Korçë (Albanie).

APERÇU SUR L'ÉTAT ACTUEL
DE LA THÉRAPEUTIQUE PAR
L'HORMONE MALE
EN GYNÉCOLOGIE

Président : M. AUBERTIN. Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1940

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre Duval.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Pathologie médicale.
HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LENEGRE	Pathologie expérimentale.
LEMAIRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Pharmacologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ..		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

*Toute ma gratitude pour les
sacrifices et l'affection qu'il n'a
cessé de me témoigner jusqu'à
l'heure actuelle.*

A MA MERE

*Témoignage de ma tendresse
infinie.*

A MA FEMME

*Expression de toute mon affec-
tion.*

A MES DEUX FILS

EDEN et FREDI

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

Agrégé, Chargé de cours de Cliniques Médicales
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Toute notre respectueuse reconnaissance de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre thèse.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

A MES AMIS LES DOCTEURS :

DOCTEUR IZET.

DOCTEUR FRANK-RICHARDS.

DOCTEUR NDROGI.

DOCTEUR KALUDHI.

DOCTEUR DIBRA.

DOCTEUR S. HARXHI.

MEIS ET AMICIS
DES U. S. A. ET DU CANADA

Aperçu sur l'Etat actuel de la Thérapeutique par l'Hormone mâle en Gynécologie

INTRODUCTION

Arrivé au terme de nos études médicales, nous aurions été très heureux d'y mettre un point final en apportant un travail original qui aurait consacré nos efforts pendant toutes ces années que nous avons passées à nous instruire dans cette Faculté si riche en hommes illustres. C'est ainsi, qu'ayant observé au cours de nos stages dans les hôpitaux, les résultats heureux de l'hormonothérapie, et notamment dans les diverses affections gynécologiques, il nous a semblé intéressant d'en faire le sujet de notre thèse. Malheureusement, si tel avait été notre désir de vouloir collaborer par quelques recherches personnelles au domaine si vaste de l'endocrinologie, où il y a place pour le chercheur le plus obscur, les circonstances dramatiques de la guerre actuelle nous ont empêché de satisfaire à cette ambition. Forcé de raccourcir notre séjour, nous avons été obligés à nous limiter et à ne donner qu'un bref aperçu de l'état actuel du *traitement par les hormones mâles dans la gynécologie*.

Cette hormonothérapie, quoique toute récente, à peine vieille de quelques années, a pris un essor considérable, et possède déjà une documentation abondante, tant dans le domaine expérimental que clinique. Dans divers pays, des travaux importants ont parus des résultats intéressants ont été publiés, qui laissent présager un avenir plein de promesses de cette thérapeutique en pleine évolution.

Nous avons lu et parcouru un certain nombre de ces travaux, qui nous ont été accessibles, et dans notre modeste travail, nous avons voulu esquisser à grands traits, les acquisitions actuelles de ce mode de traitement.

Dans une première partie nous indiquons les diverses recherches expérimentales, qui ont justifié l'application de l'hormone mâle à certains affections gynécologiques. Dans une deuxième partie nous retraçons brièvement, avec quelques observations à l'appui, les résultats cliniques et les indications de son emploi. Des conclusions et une bibliographie des travaux récents complètent cette étude.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'HORMONE SEXUELLE MALE

Rappelons d'abord que l'hormone mâle est employée en thérapeutique sous divers noms, qui correspondent à des préparations d'activité différente. Butenande en 1931 fut le premier à isoler de l'urine une hormone mâle cristallisée, à qui il donna le nom d'*androstérone*, que Ruzicka réussissait à préparer synthétiquement.

Laqueur en 1935 extrait du tissu testiculaire frais une hormone mâle cristallisée, qu'il appelle *testostérone*, ayant une activité analogue à l'androstérone. Divers auteurs constatent que l'ethérification de la testostérone donne de nombreux dérivés qui acquièrent une plus grande activité. Parmi ces dérivés, on considère actuellement que le *propionate de testostérone* est supérieur aux autres à cause d'une absorption et d'une élimination plus lente par l'organisme; ces qualités lui permettent d'avoir une action se prolongeant parfois pendant plusieurs semaines. Certains auteurs emploient également de l'*acétate de testostérone*, qui a des propriétés à peu près analogues.

L'action de la testostérone a été étudiée par de nom-

breux auteurs. Varangot en fait un excellent exposé concernant les acquisitions réalisées au cours des trois dernières années, ayant trait à l'action de la testotérone sur le tractus génital des femelles des mammifères. Nous nous permettons de faire quelques emprunts à son étude. •

En analysant les effets de la testotérone sur les divers étages du tractus génital, on trouve que :

Sur le *vagin*, chez la rate l'action de la testostérone se manifeste par l'inhibition de l'oestrus; contrairement à l'oestrone il ne donne pas lieu à la cornification de l'épithélium vaginal. Au contraire, il provoque une mucification extrême de la muqueuse vaginale (Mazer, M. et Mazer, C.), rappelant celle de la grossesse. L'atrophie vaginale consécutive à la castration disparaît sous l'effet de la testostérone, seule ou associée aux corps oestrogènes.

Sur l'*utérus* des rongeurs, l'action de la testostérone serait analogue à celle des hormones sexuelles femelles : elle développe l'utérus, entraînant l'apparition d'une hyperplasie de l'endomètre. L'action du propionate de testostérone à lui seul produit des contractions utérines ressemblant à celles du traitement associé de l'oestrogène-progestérone et simulant celle de la phase lutéinique du cycle menstruel (Wilson et Kurzrok). La testotérone peut inhiber le rythme oestral de l'utérus; par contre elle ne peut maintenir la grossesse chez le lapin ou la chatte castrée au cours de la gestation; elle ne peut suppléer les

corps jaunes gestatifs. Chez le rat ovariectomisé, le propionate de testostérone produit une croissance marquée de l'utérus et un état de l'endomètre analogue à celui d'un utérus gravide.

En Amérique, Zuckerman, en 1937, montre que le propionate de testostérone provoque chez le singe *macacus rhesus* adulte une inhibition de la croissance et de la luteinisation des *follicules ovariens*, avec suppression transitoire des menstruations. Des résultats identiques sont obtenus, en France, chez la lapine par Cotte, Martin et Mankiewicz : la testostérone favorise l'atrésie folliculaire, tandis que chez la rate elle paraît stimuler la lutéinisation ovarienne. Lacassagne et Raynaud observent les mêmes faits sur la souris femelle avec de fortes doses : suppression de la maturation des follicules ovariens. Des expériences réalisées sur des femelles castrées montrent que la testostérone inhibe l'oestrus provoqué par la folliculine.

Sur le *clitoris*, l'action de la testostérone provoque l'augmentation de cet organe chez la rate; chez la femelle adulte normale elle peut déterminer une masculinisation du clitoris, des glandes préputiales et le développement d'une véritable prostate autour de l'urètre.

Sur l'*hypophyse* on voit sous l'effet de la testostérone la disparition des cellules de castration pré-hypophysaire. L'effet est variable suivant les doses employées : les grandes doses favorisent la mise en liberté d'hormone

lutéinisante. Chez la femelle impubère, la testostérone paraît posséder une action gonadotrope, qu'on explique par l'intermédiaire de l'hypophyse; par contre chez la femelle adulte il y a inhibition de l'activité gonadotrope sous l'effet d'injections prolongées de la testostérone.

Sur les *glandes mammaires* la testostérone détermine un plus grand développement et leur sécrétion. Cette stimulation agit par l'intermédiaire de l'hypophyse. Par contre, il y aurait un arrêt de développement des mamelons et des aréoles.

Les effets de la testostérone sur l'endomètre sont variables. On peut obtenir un effet de la progestérone chez la lapine (Klein et Parkès), mais apparemment pas chez la guenon ou chez la femme (Abarbanel).

On peut observer une hypoplasie de l'endomètre comme résultat des injections chroniques de la testostérone (Zuckerman), mais cette modification peut également se produire avec l'oestrone.

La réponse du myomètre à l'effet de la testostérone paraît nette. L'oestrone débute et maintient la contractilité rythmique, intermittente du myomètre, tandis que la testostérone l'inhibe (Léonard, Sager et Hamilton). Comme le myomètre joue un rôle essentiel dans le contrôle du volume du sang vers l'endomètre (Bartelmez, Daron), l'effet produit sur lui par la testostérone devient plus significatif. Etant donné que la contraction rythmi-

que, intermittente est inhibée, le volume du flux sanguin vers l'utérus est diminué (Fagin et Reynolds).

Par suite de cette action directe de contraction sur les éléments du myomètre, écrit Sturgis, le volume du flux sanguin dans le myomètre se trouve réduit. Le résultat final de cette action sera une réduction du flux sanguin vers l'endomètre et comme conséquence une diminution de la quantité de l'hémorragie utérine.

C'est en se basant sur ces effets physiologiques de la testostérone que Sturgis l'utilisa dans plusieurs cas de métrorhée.

Sur les *surrénales*, on observe une diminution de poids chez les rats traités par la testostérone, de même que chez la rate femelle intacte. Suivant Mazer, cette action est due probablement à une inhibition pituitaire.

L'action sur le tractus génital embryonnaire de la testostérone se manifeste par des états d'inter-sexualité chez les embryons génétiquement femelles. Ces faits démontreraient que les ébauches des voies génitales mâles existaient et que seuls leur manquerait l'hormone mâle pour se différencier et croître.

Bickel insiste sur cette action. Sous l'effet de l'androstérone administrée à un animal nouveau-né, écrit-il, la jeune femelle se transforme rapidement en un animal intersexué. Mêmes résultats quand on injecte cette hormone à la mère au cours de la gestation.

Dantschakoff réalise cette masculinisation chez le

cobaye; Green et Ivy chez le rat, Raynaud chez la souris. Ce dernier a constaté :

Un développement important des canaux de Wolff;

La disparition du vagin;

La formation d'un urètre de type mâle et d'un gros tubercule génital.

En outre Raynaud a démontré qu'en injectant de fortes doses de propionate de testostérone à un animal rendu intersexué, les organes génitaux externes subissent un développement considérable, l'organe copulateur se transforme en un pénis bien différencié et l'instinct sexuel s'inverse complètement. A la masculinisation physique succède une véritable masculinisation psychique (Bickel).

Dans certaines conditions, on observe une action synergique et non antagoniste des dérivés de l'androstérone donnée à fortes doses.

Ainsi Korenchevsky et Dennison ont constaté que ces substances, chez les rats castrés, pouvaient réparer partiellement l'atrophie de l'utérus et du vagin.

De ce bref aperçu physiologique concernant l'action des androgènes sur le tractus génital de la femelle, avec Simonnet nous pouvons conclure que :

Les androgènes se comportent souvent comme des antagonistes des oestrogènes :

a) ils inhibent l'ovulation et la menstruation chez la guenon (Zuckermann);

b) ils ramènent chez la femme la muqueuse à l'état de repos (Gaines, Salmon et Geist) ;

c) l'injection quotidienne de propionate de testostérone (50 à 75 mgs.) arrête la menstruation, en même temps que la réaction vaginale témoigne de la suppression temporaire de l'activité ovarienne (Papanicolau, Ripley et Shoor).

THERAPEUTIQUE DES HORMONES MALES EN GYNECOLOGIE

En gynécologie, l'emploi de la testostérone a été justifié :

- a) à cause de son action antagoniste de la folliculine;
- b) à cause de son influence sur l'activité gonadotrope de l'hypophyse.

A doses très élevées, la testostérone peut inhiber la menstruation et interrompre plusieurs périodes menstruelles.

Pour toutes ces raisons a-t-on cherché en premier lieu de l'utiliser dans les *troubles menstruels*.

Parmi ces troubles, les *ménorragies* et les *métrorragies* fonctionnelles ont bénéficié de ce traitement. Dans les cas de ménorragies cycliques, les doses de 20 à 40 milligrammes, deux fois par semaine pendant quelques mois sont suffisantes pour contre-balancer l'hyperactivité folliculaire. Diverses expériences ont démontré que contrairement aux auteurs américains, de petites doses sont suffisantes pour régulariser la menstruation.

Actuellement, écrit Varangot, le propionate de tes-

tostérone paraît être indiqué dans tous les cas d'hémorragies utérines ou d'aménorrhées liées à un syndrome d'hyperfolliculinie.

Etant donné le nombre déjà élevé de travaux parus sur le traitement des hémorragies utérines par la testostérone, et la plupart d'entre eux se répétant sans apporter de faits nouveaux dans le chapitre qui suit, nous ne citerons que ceux qui nous ont été accessibles, en rapportant en même temps quelques observations à titre d'exemples.

Remarquons, que la plupart des produits non synthétiques, jusqu'à ces dernières années étaient dépourvues de toute activité réelle.

Les résultats obtenus alors doivent être interprétés le plus souvent comme des effets exclusivement psychothérapiques.

Avec les produits synthétiques à activité contrôlée par situation biologique chez l'animal, les résultats qui théoriquement devraient être excellents ne l'ont pas toujours été pour les raisons suivantes :

1) Les doses recommandées dans la thérapeutique humaine étaient insuffisantes; depuis certains auteurs sont tombés dans l'excès contraire.

2) L'action par l'hormone mâle est éminemment passagère. Mais actuellement avec les perfectionnements de la technique et des indications plus précisées les résultats deviennent plus constants et plus durables.

HEMORRAGIES GENITALES

Rappelons, avec Simonnet, que les hémorragies qui ne peuvent être rapportées ni à une cause générale, ni à une cause locale, sont généralement qualifiées de *métrorragie essentielle*.

On tend actuellement à admettre que ces métrorragies sont dues à l'action prolongée et exclusive de la folliculine sur l'endomètre. Elles s'accompagnent en effet d'une transformation endométriale, pour laquelle l'expression de *métrose*, pour Simonnet semble appropriée; en outre des lésions anatomiques assez constantes au niveau de l'ovaire : présence de kystes multiples, absence de corps jaunes et une élévation de la folliculinémie et de la folliculinurie (Siebke Franck, Goldberger et Spielman, Mazer et Goldstein).

L'action antimétrorragique des androgènes s'exerce aussi dans certains cas d'*hémorragie avec infection légère* (Beclère), en supprimant probablement l'hypercongestion déterminée par la folliculine (Simonnet).

A l'emploi de la progestérone en rapport avec ces constatations, certains ont préféré les androgènes qui

tarisent rapidement ces hémorragies fonctionnelles à raison d'une ou deux injections de 5 à 25 mgr. de propionate de testostérone environ pendant chaque cycle menstruel (Hamblen, Rubinstein, Bécclère).

Des doses beaucoup plus considérables ont été préconisées par d'autres auteurs. Desmarest et Capitain, puis Loeser et Foss conseillent des doses variant entre 400 à 2.000 mgr. par mois; seules elles seraient capables de supprimer les hémorragies utérines anormales et d'exercer ainsi une influence favorable sur divers désordres menstruels.

Posologie :

Dans les cas *légers*, Bickel conseille l'injection deux fois par semaine, de 20 à 40 mgr. d'hormone. Ceci suffit après quelques mois à contrecarrer l'hyperactivité folliculaire et à normaliser le flux menstruel.

Dans les cas *sévères*, écrit le même auteur, il faut 800 à 2.000 mgr. en injections journalières de 100 mgr. ou en injections bi-hebdomadaires de 150 à 200 mgr.

Loeser conseille d'injecter tous les deux jours 50 mgr. de propionate de testostérone, ceci durant deux semaines au minimum. Une dose totale de 300 mgr. retarde les règles de 8 à 10 jours; la menstruation est alors plus faible et plus courte. Avec 500 mgrs. la menstruation manque le plus souvent; la continuation des injections entraîne la suspension indéfinie des règles qui ne réapparaissent

qu'après 6 à 10 semaines d'interruption du traitement.

Pour Sturgis et ses collaborateurs le dosage minimum nécessaire pour diminuer l'hémorragie varie entre 10 à 30 mgrs. Le dosage total nécessaire pour arrêter complètement l'hémorragie varie de 10 à 120 mgr. avec une moyenne de 40 à 60 mg. *

Deux à quatre injections avec des intervalles de deux à quatre jours ont été trouvées comme satisfaisantes. Il peut se produire une exacerbation de l'hémorragie, transitoire, et Sturgis conseille dans ce cas de ne pas renouveler les injections.

La voie sous-cutanée semble la voie la plus favorable puisqu'elle exige le dosage le plus faible pour un résultat thérapeutique. Quand l'hémorragie paraît profuse, l'injection initiale devra être donnée par la voie intramusculaire pour que l'action débute rapidement.

Ci-dessous nous rapportons comme exemples les 4 observations de Sturgis, Abarbanel et Nader, et qui semblent correspondre à celles décrites par d'autres auteurs.

OBSERVATION I

Femme de 39 ans présentant une ménorragie depuis son accouchement en 1936.

Une dilatation et un curettage en 1937, révèlent une hyperplasie de l'endomètre.

Elle est examinée au 18^e jour d'une écoulement profus saturant 12 à 15 serviettes hygiéniques par jour.

Par la voie intramusculaire on donne 25 mg. de propionate de testostérone. Deux jours après, l'écoulement diminue considérablement après une exacerbation initiale au cours de la première nuit; on lui donne une dose identique. Celle-ci fut répétée à deux reprises. Le dosage total était de 100 mg.

Deux mois après, elle revient au dispensaire au 13^e jour d'une nouvelle hémorragie profuse. On lui donne 20 mg. de propionate de testostérone par la voie sous-cutanée et une dose similaire fut renouvelée 6 jours après; l'écoulement diminuant à une goutte à goutte deux jours après la première injection.

Ensuite on lui donna 20 mg. par la voie sous-cutanée, deux fois par semaine pendant deux autres semaines.

Depuis lors (six mois), ses règles sont devenues normales en durée et en qualité.

Il est à remarquer qu'il a fallu 100 mg. par la voie intramusculaire pour arrêter le flux sanguin en cinq jours, alors qu'il a fallu 40 mg. par voie sous-cutanée pour l'arrêter en 8 jours dans des conditions essentiellement similaires.

OBSERVATION II

La malade âgée de 29 ans dut subir à deux reprises un curettage en 1937 pour des règles excessives. Chaque fois on constata une hyperplasie endométriale. Les règles, cependant, continuèrent à être profuses.

Une biopsie de l'endomètre au 28^e jour du cycle révéla un endomètre prolifératif bien développé, diagnostiqué comme une couche douteuse hyperplasique.

On lui donne 30 mg. (3 fois 10 mg.) au cours des cinq jours suivants et puis les règles redeviennent aussi profuses que d'habitude. On lui donne 10 mg. le 3^e jour sans aucune amélioration. Le 6^e jour on lui donne 20 mg. par la voie intramusculaire. Après une poussée initiale, le flux s'arrête brusquement dans la nuit. 60 milligrammes de propionate de testostérone diminue un peu la durée mas non la quantité du flux. Une biopsie faite au 17^e jour du cycle suivant révéla un endomètre non sécrétoire, intermenstruel. Au 12^e jour du cycle elle reçoit 100 mg. de propionate de testostérone par doses fractionnées par la voie sous-cutanée pendant les dix jours suivants.

La biopsie faite au 34^e jour révèle un endomètre sécrétoire.

Ses règles débutèrent au 34^e jour, durèrent quatre jours et furent normales en quantités.

La constatation d'un aspect sécrétoire est probablement explicable d'après l'action gonadotrope de la testostérone (Salmon). Une biopsie prise deux mois après révèle toujours un endomètre prémenstruel.

Quand elle revint six mois après, son seul sujet de plainte était qu'elle avait perdu son « tempérament » (appétit sexuel), après la première série d'injections. Ses règles continuèrent à rester normales en durée et en quantité.

OBSERVATION III

Femme de 23 ans avec une inflammation pelvienne en 1934. Au cours des deux dernières années elle présente une dysménorrhée sévère et une polyménorrhée avec un flux profus. Pendant les six derniers mois elle se plaint de perdre entre ses règles. L'examen génital révèle un utérus normal antefléchi, mais fixe. La biopsie de l'endomètre, la veille des règles attendues montre un aspect non sécrétoire intermenstruel. On lui donne 20 mgr. (4 fois 5 mg.) au cours des huit jours suivants. Les règles s'établissent le 9^e jour sans douleur; elles étaient modérément profuses, exigeant 7 à 8 serviettes hygiéniques au lieu de 15 à 20 serviettes habituelles. Le flux s'arrêta le 5^e jour. Cependant il reparut le septième jour avec des coliques menstruelles. On lui injecte 10 mg. par la voie intra-musculaire. A la suite de cette augmentation du flux ce soir-là, les règles s'arrêtèrent le lendemain. La biopsie de l'endomètre faite quelques mois après montra un aspect prémenstruel sécrétoire. Les règles étaient de type normal, en durée et en quantité (2 à 4 serviettes par jours), tandis que la dysménorrhée avait disparu.

OBSERVATION IV

Ce cas démontre les résultats excellents obtenus dans les cas de ménorragie cyclique, d'un endomètre sécrétoire.

La malade âgée de 23 ans, présentait une ménorragie

cyclique depuis sept ans. Ce flux s'accompagnait par des caillots et dura neuf à onze jours exigeant 8 à 10 serviettes hygiéniques par jour. Une biopsie de l'endomètre révéla qu'il s'agissait d'une phase sécrétoire préménstruelle. On lui donne 15 mg. (3 fois 5 mg.) en doses fractionnées sous-cutanées dans la semaine précédant les règles. Cependant le flux menstruel dura cinq jours, ne contenant aucun caillot et normal en quantités. Depuis cette date, sans aucun nouveau traitement, les règles restèrent normales en durée et en quantité (six mois).

FIBROMES

Dans les *hémorragies des fibromes*, d'après Moench Whitterspoon, il intervient vraisemblablement une stimulation oestrogène.

Sous l'effet du traitement par la testostérone, on a noté dans quelques cas une diminution du volume des fibromes (Turpault), avec un dosage de 10 mg., pendant vingt-cinq jours par mois.

Parmi les auteurs qui ont eu l'occasion de traiter les fibromes associés à des hémorragies, nous relevons Turpault qui a traité 21 malades par le propionate de testostérone. Cet auteur obtint les résultats suivants :

6 malades ne sont pas revenus à la consultation.

4 échecs.

11 réagirent favorablement.

Les hémorragies cessèrent ou diminuèrent au minimum le fibrome diminua de volume et les douleurs sacrées plus ou moins prononcées, disparurent.

Pierra et Erlande utilisèrent dans leurs cas de fibrome de l'acétate de testostérone.

11 cas furent traités :

2 cas de fibromes sous-péritonéaux (multiples).

4 cas de fibromes intra-muraux.

5 cas de fibromes sous-muqueux (dont 2 avaient donné lieu à des ménorragies abondantes et interminables.

Ces auteurs obtinrent des résultats très satisfaisants et souvent très rapides dans les 7 cas où il existait des ménorragies. Parfois diminution de l'abondance et de la durée des règles, dès après la première série d'injections.

Loeser a traité 14 malades par le propionate de testostérone. Dix de ces malades présentaient des ménorragies; cinq de ces malades avaient des hémorragies paraissant dues à des fibromes intra-pariétaux.

Posologie. — Le traitement s'effectue au moyen d'injections intra-musculaires de 5 à 10 mg. de propionate de testostérone pendant 21 jours de chaque mois. Dans certains cas le traitement se prolonge au cours des 4 mois (Turpault).

Pierra et Erlande qui employèrent l'acétate de testostérone, ont employé des doses qui ont varié de 40 mg. (4 injections de 10 mg.) à 200 mg. (5 injections de 40 mg.). Ces injections étaient pratiquées entre le onzième et le vingtième jour du cycle, généralement tous les deux jours.

Loeser employa des doses plus fortes, 50 mg. en une seule fois par jour. Il put constater qu'après une dose totale de 300 mg. la menstruation se normalise. Poursui-

vant le traitement jusqu'à atteindre une dose totale de 500 mg., les règles s'arrêtent, les fibromes diminuent de volume; par le curettage on peut constater l'atrophie de l'endomètre. Si le traitement est suspendu, la menstruation se reproduit six à dix semaines après.

En résumé, les propriétés hémostatiques de la testostérone semblent incontestables. Par contre en ce qui concerne la diminution du volume des fibromes, comme l'affirme Desmarest et d'autres, Pierra et Erlande ont l'impression que dans la plupart des cas, cette hormone a fait diminuer le volume du fibrome.

Rapportons une observation particulièrement intéressante de Béclère, concernant une hémorragie utérine par fibrome sous-muqueux chez une femme jeune, le traitement par la testostérone ayant produit un résultat remarquable et jusqu'à présent une guérison complète.

OBSERVATION N° 830 (Beclère)

Mme B..., 32 ans. Réglée à 13 ans 1/2. Tous les 28 jours, 6 jours, 4 garnitures. Rapports à 23 ans. Stérilité volontaire. Depuis 15 mois méno-métrorragie d'abondance progressive. Les règles ont chaque mois une durée qui oscille entre 15 et 24 jours. Elles sont très abondantes pendant les 6 premiers jours, puisque la malade est obligée d'employer jusqu'à 12 garnitures par jour.

L'examen clinique montre un utérus en avant et de volume sensiblement normal, un peu gros et dur. Le cul-

de-sac gauche est souple et indolent. On sent dans le cul-de-sac droit une petite masse grosse comme un œuf de pigeon et qui est vraisemblablement l'ovaire.

L'hystéro-salpingographie montre l'existence d'un fibrome sous-muqueux gros comme une cerise. Un curettage permet de vérifier la réalité de ce fibrome sous-muqueux. Ce curettage ne ramène aucun débris de muqueuse. Les hémorragies utérines reprennent quelques jours après le curettage.

De juin 1938 à janvier 1939, on pratique chaque mois 10 jours après la fin des règles une seule piqure de 25 mg. de testostérone. Le résultat est immédiat et magnifique : les hémorragies utérines disparaissent complètement, chaque mois les règles se produisent tout à fait normales, comme durée et comme abondance, comme elles ne l'avaient jamais été depuis 2 ans.

Cet excellent résultat est vérifié depuis 7 mois.

Bravarski a traité par la testostérone (Sterandryl) 40 cas de métrorragies pour utérus fibromateux ou provoquées par des *endométrites* avec 38 succès. Dans 2 cas l'échec fut dû à l'interruption du traitement par les malades, celles-ci se sentant « énervées ». Il se peut, écrit l'auteur, qu'on aurait évité ces incidents par l'emploi de l'acétate en place du propionate de testostérone.

L'amélioration des 38 malades consista dans la reprise régulière des menstruations, de durée et d'abondance normales, dans la diminution du volume de l'utérus.

Cet auteurs conclut en émettant l'hypothèse, que d'une

manière analogue aux fibromes de l'utérus, il se pourrait que les malformations malignes soient également heureusement influencées par l'emploi de la testostérone.

Fabre qui rapporte trois observations personnelles de métrorragies par fibrome, heureusement influencées par la testostérone, s'élève contre l'idée qui tend actuellement à s'accréditer que « la testostérone » est une médication du fibrome ». Les injections de testostérone, écrit-il n'agissent pas sur le fibrome lui-même. Si les masses fibromateuses diminuent c'est que la zone congestive qui les entoure disparaît sous l'influence du traitement comme elle disparaît à la suite d'autres médications ou de certaines cures thermales.

D'autre part dans ce traitement, il faut différencier les ménorragies par fibromes chez les femmes de 30 ans, où il est illogique de les soumettre à des injections mensuelles de testostérone jusqu'à leur ménopause. Par contre chez les femmes au voisinage de la ménopause, le traitement par la testostérone paraît beaucoup plus justifié, quand on sait avec quelle fréquence les utérus fibromateux se mettent à saigner au voisinage de la ménopause.

Comme le démontrent ces trois cas, Fabre conseille un traitement suffisamment énergique chez les fibromateuses pour faire disparaître des métrorragies quelquefois très abondantes. Dans ses trois cas, il a employé l'acétate de testostérone, ou dès le début il prescrit immédiatement une dose de 100 mgs.

TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE

La testostérone constitue chez la femme l'un des traitements de choix des *troubles de la ménopause naturelle et artificielle*. Maranon est un des rares adversaires de sa prescription dans ces cas. Il considère que l'action de la testostérone est douteuse dans les accidents de la ménopause et que ses indications lui paraissent théoriquement inacceptables. Par contre Mocquot et Moricard, Simonnet obtiennent de bons résultats dans les troubles neuro-végétatifs secondaires à la castration. De même qu'eux, dans la ménopause naturelle, Salmon, Desmarest et Capitain, Birnberg,, Kurzrok et Livingstone, Bickel en sont des partisans de son emploi.

Simonnet explique l'action de la testostérone par l'inhibition de l'hyperperfectionnement hypophysaire consécutif à la castration ou à la ménopause et dont la diminution de la prolamine est un reflet (Guy Laroche, Simonnet et Bompard).

Cette action inhibitrice peut être *directe* (Salmon) ou *indirecte* et s'exercer par l'intermédiaire du ganglion cervical supérieur (Mocquot et Moricard), dont l'excita-

tion provoque l'hyperneurocrinie hypophyso-thalamique et modifie l'état anté-hypophysaire (Roussy et Mosinger, Collin et Hennequin).

Les résultats obtenus par l'emploi de la testostérone s'expriment par :

a) la diminution et la disparition des bouffées de chaleur et de la sudation;

b) par l'acquisition d'un meilleur équilibre physique et psychique, donnant parfois aux malades une sensation d'activité et d'euphorie assez remarquables;

c) par le retour du sommeil; l'insomnie est supprimée.

Certains auteurs (Moricard et Saulnier, Simonnet) considèrent son emploi comme contre-indiqué chez les femmes très nerveuses ou en présence de troubles trophiques vaginaux (Saulnier).

Posologie :

Pour Bickel, il faut commencer le traitement par l'injection de 25 mgr., 2 fois par semaine. Après une vingtaine de jours les résultats sont suffisamment nets pour que la dose de 30 à 40 mgrs par semaine, pratiquée en deux injections puisse servir de dose d'entretien — ceci aussi longtemps que persisteront ces troubles.

Les doses utilisées ont été en général de 10 à 50 mgrs de propionate de testostérone par jour avec une

dose totale de 815 mgrs (Salmon) ; 40 à 100 mgrs. d'androstérone ou 30 à 40 mgr. d'androstenedione trois fois par semaine (Guy Laroche et Bompard).

Desmarest et Capitain obtiennent de meilleurs résultats en cas de troubles de la ménopause chirurgicale par un traitement mixte : 4 ou 5.000 unités de folliculine et 20 mgr. d'acétate ou de propionate de testostérone chaque mois.

MASTOPATHIES

Dans le traitement des mastopathies, la plupart des auteurs ont observé des résultats remarquables par l'emploi de la testostérone. Se basant sur les résultats obtenus chez 17 malades ainsi traités, Desmarest et Capitain concluent que l'emploi de la testostérone permet :

a) de supprimer les poussées de congestion mammaire qui précèdent les règles;

b) de diminuer toujours et d'arrêter parfois l'évolution de mastite chronique, surtout lorsqu'on s'attaque à des lésions relativement récentes;

c) de diminuer toujours et de faire disparaître souvent les noyaux adénomateux développés dans l'épaisseur d'un glande atteinte de mastite chronique;

d) d'agir favorablement sur les poussées douloureuses, presque œdémateuses qui souvent apparaissent au cours de l'évolution d'une maladie kystique de la mamelle.

D'après ces auteurs en arrêtant les poussées congestives, grâce à la testostérone, il serait possible de modifier l'évolution des kystes mammaires et de les immo-

biliser. Le traitement de ces kystes devrait consister chez les femmes jeunes, pour éviter les mutilations ou les cicatrices inesthétiques de l'intervention chirurgicale, en une simple ponction associée au traitement hormonal. Maranon confirme les bons résultats obtenus par Desmarest et Mme Capitain dans les mastopathies nodulaires et kystiques non avancées: il note par contre, que les cas avancés se montrent résistants. Pour lui, la médication par la testostérone n'empêcherait pas parfois la transformation néoplasique de la mastopathie.

Chez cinq des malades traités par Tailhefer, les mastalgies étaient accompagnées par des altérations anatomiques (kystes ou adénomes). Cet auteur observe que les formations nodulaires du sein réagirent d'une manière variable à l'action du propionate de testostérone. Dans certains cas, ces formations s'exagéraient, dans d'autres elles diminuaient, mais son disparaître complètement. Tailhefer pense, que l'état anatomique des lésions ne varie pas, mais sous l'effet du traitement, seuls les phénomènes congestifs réagissent.

Loeser a traité deux malades présentant des règles normales mais porteurs d'une mastite chronique.

Dans un de ces cas, existait un nodule du volume d'un œuf de pigeon dans le sein. Après introduction de 180 mgr. de propionate de testostérone, la menstruation s'arrête, pour se manifester sept semaines plus tard: le

nodule se réduit de volume. Après application de 600 mgr. de l'hormone, on put noter une atrophie de l'endomètre, alors que les nodules disparaissaient complètement.

Pierra et Erlande traitèrent 14 femmes atteintes de mastopathies, dont 4 avaient une mammite chronique persistante, avec gonflement prémenstruel; enfin un cas avec une énorme tuméfaction indurée très douloureuse à la palpation, non adhérente à la peau. A part 3 cas, toutes ces malades ont bénéficié du traitement et souvent dans des délais très rapides.

Pierra et Erlande insistent que les malades doivent être soumises à la surveillance médicale continuelle, tant pour les doses à injecter que pour l'interruption et la reprise éventuelle du traitement. Il faut « revoir ces malades chaque mois à la fin des règles, pour établir un nouveau traitement basé sur les modifications obtenues du côté des douleurs que du côté de la glande » (Desmarest et Capitain).

Nous rapportons ci-dessous une observation particulièrement démonstrative concernant l'effet de la testostérone, publiée par Pierra et Erlande.

OBSERVATION (Pierra et Erlande)

Femme de 44 ans, ayant eu dans le passé une salpingite parfaitement éteinte, mais restée douloureuse (adhé-

rences). Elle est hyperménorrhéiques avec poussées prémenstruelles de congestion mammaire.

A son entrée, elle présente une tumeur du sein droit accompagnée d'un gros ganglion du volume d'une noix, très sensible à la pression, mais parfaitement mobile.

A l'examen du thorax, au 11^e jour du cycle (règles du 25 novembre) on constate une grosse hypertrophie de toute la glande mammaire, avec induration marquée et douloureuse au niveau du lobe supéro-externe. On prescrit une dose totale de 50 mgr. de propionate de testostérone, en 5 injections à pratiquer immédiatement.

La malade revue le 21 décembre au 1^{er} des règles présente un sein infiniment moins induré et moins sensible. Le ganglion axillaire est nettement diminué et beaucoup moins dur.

Une nouvelle série de 5 injections de 10 mgrs de propionate de testostérone est pratiquée durant le cycle qui commence.

Revenue le 19 janvier on ne trouve plus trace de la mastite; le sein droit est aussi souple que le gauche; le ganglion axillaire a diminué des 3/4 et complètement insensible.

La femme subit encore deux nouvelles séries d'injections, l'une en février, la seconde en avril. Au total elle a reçu 200 mgr. de propionate de testostérone.

Revue en mai, on constate que tout est rentré dans l'ordre, le ganglion axillaire était tout juste perceptible.

Sur ces 14 cas, il y eut 3 échecs. Deux de ces derniers étaient des obèses, dont les seins, s'ils gonflaient et deve-

naient douloureux à l'approche des règles, restaient extrêmement volumineux en tout temps. Il se serait agi de ces « fausse gynécomasties purement graisseuses » qu'Azerad a signalées comme réfractaires à l'action de l'hormone mâle.

Par contre dans le troisième cas, il s'agissait d'un sujet maigre présentant le tableau clinique habituel de l'hyperfolliculinie; il s'agissait bien dans ce cas d'une mammite vraie, ayant résisté au traitement.

Posologie :

Desmarest et Capitain furent les premiers en 1937 à appliquer l'acétate de testostérone en gynécologie; ils considèrent ce sel comme ayant une action supérieure dans les cas de mastopathie au propionate de testostérone. Ils préconisent une injection de 5 à 10 mgr. d'acétate de testostérone tous les deux jours du onzième au vingt-cinquième jour après le début des règles. Contrairement à ces auteurs, Pierra et Erlande ont employé du propionate de testostérone, à la dose de 10 mgr. par injection.

D'autre part au lieu de pratiquer l'injection à la veille de la poussée fluxionnaire, ce qui n'enrayait pas la congestion mammaire ces auteurs commençaient les injections entre le onzième et le quinzième jour du cycle, en les répétant tous les 2 jours, et en pratiquant au total 5 ou 6 injections, suivant la longueur du cycle, mais en s'arrêtant toujours (comme le fait Desmarest) au plus

tard 5 jours avant les règles, de manière à ne pas risquer de retarder leur irruption.

Loeser prescrit des doses beaucoup plus fortes : le traitement comprend 12 injections de 50 mgr. ou 6 injections de 100 mgr. en l'espace de 3 à 4 semaines.

SEINS DOULOUREUX OU MASTALGIE

Il s'agit, en général, de malades souffrant d'une congestion prémenstruelle douloureuse des seins.

Turpault, Bender, Loeser et d'autres auteurs ont montré l'heureux effet de l'administration de testostérone dans le traitement des seins douloureux.

Ces états douloureux seraient provoqués par une brusque production en excès en folliculine en hormone gonado-stimulante, sur laquelle l'administration de la testostérone aurait une action inhibitrice. La testostérone neutraliserait l'excès de l'hormone folliculaire et régulariserait les quantités de folliculine.

Cette action se montre particulièrement efficace quand les douleurs apparaissent du 8^e au 12^e jours et du 1^{er} au 3^e jour avant la menstruation; du 8^e au 20^e jour, pour Tailhefer.

Il n'en est pas de même, lorsque les douleurs se manifestent du 3^e au 8^e jour avant les règles, en relation probable avec un excès d'hormone lutéinique ou avec une pénurie relative de folliculine. L'action en pareil cas est nulle ou défavorable (Bickel).

Sur 12 cas traités par Bender :

4 ont guéri complètement;

6 ont présenté une notable amélioration, qui justifie l'espoir d'une guérison;

2 n'ont obtenu aucun résultat.

En ce qui concerne ces deux derniers cas, on peut affirmer que l'hypérémie n'était pas causée par un excès de folliculine.

Migliavacca relate que sur 16 malades souffrant de douleurs au sein, 9 furent complètement guéries par le propionate de testostérone. Les 7 autres ont éprouvé une amélioration notable.

Ramos et Colombo ont obtenu des résultats encore plus brillants : sur 23 malades traitées aucune ne s'est montrée réfractaire à la testostérone.

Tailhefer sur 10 malades se plaignant de douleurs dans les seins obtint une guérison dans 5 cas, et une amélioration considérable dans 3 cas.

Pour illustrer ce traitement on peut rapporter deux des cas de Graulich :

Dans le 1^{er} cas il s'agissait d'une femme de 27 ans, qui depuis plusieurs mois se plaint de douleurs aux seins pendant les époques cataméniales. A la palpation — seins granuleux et douloureux. L'auteur fait une série de 12 piqûres, à raison de 3 injections de 10 mgr. de testostérone par semaine. Dès la quatrième piqûre les symptômes s'amendent et disparaissent après la fin de la série. Deux mois après, Graulich refait une série de six

piqûres à raison de une par semaine. Revue un an après, la patiente n'accuse plus aucune douleur.

Dans le deuxième cas, il s'agit d'une femme de 30 ans, qui depuis 3 mois se plaint de tiraillements aux seins, prenant le caractère aigu aux époques cataméniales. Au palper impression de grains épars et sensibles : congestion des acinis glandulaires. Dès la troisième injection, le résultat se fait sentir. Après une série de 6 injections à 10 mgr. l'auteur suspend le traitement pendant 6 semaines. La malade se déclare guérie. Graulich lui fait encore une série de 6 injections à raison de une par semaine. Depuis, 15 mois se sont écoulés et il n'y eut plus aucune douleur; périodes parfaitement normales.

Posologie :

En général, on peut prescrire provisoirement, 5 ou 10 mgr. par jour. Chez certaines jeunes filles particulièrement sensibles au traitement, la dose de 1 ou 2 mgr. est parfois suffisante. Dans les cas les plus résistants 12 injections de 50 mgr. en 3 ou 4 semaines ont été indispensables au succès. (Bickel).

Tailhefer prescrit 10 mgr. de testostérone par semaine, entre le 8^e et le 20^e jour des règles.

Quand à Bender, il conseille de commencer le traitement 2 ou 3 jours avant la manifestation du processus congestif. On doit faire en moyenne 5 mgr. de testostérone par jour, jusqu'à 2 jours précédant la date présumée de la menstruation.

TROUBLES NEURO-VEGETATIFS DYSMENORRHEE

Les douleurs pelviennes observées lors de l'ovulation ou de la menstruation et que n'explique aucune cause locale bénéficient également de la thérapeutique par les androgènes (Loeser).

Pierra et Erlande ont traité par le propionate de testostérone quelques malades présentant des poussées congestives caractéristiques de l'ovulation.

Ces auteurs traitèrent ainsi 12 femmes, dont les résultats furent les suivants :

Nuls dans 8 cas;

Douteux dans 2 cas;

Satisfaisants dans 2 cas.

Ces résultats n'ont pas encouragé les auteurs à poursuivre plus loin leur expérience.

Par contre, en 1938, Migliavacca expose les résultats qu'a obtenus dans 39 cas gynécologiques par le propionate de testostérone.

Chez 8 malades souffrant d'une *insuffisance ovarienne* et de *troubles neuro-végétatifs*, dans tous les cas, il nota

une amélioration de l'état général par la testostérone. Les phénomènes dus à l'insuffisance de la menstruation furent atténués, présentant presque toujours de l'euphorie.

Chez 6 des 11 malades présentant une *hypoplasie de l'utérus*, le traitement a produit un accroissement de l'organe. La dose totale de l'hormone administrée oscillait, dans les cas traités jusqu'à la fin entre 100 et 280 milligrammes.

Posologie :

Pierra et Erlande injectaient en général 3 ou 4 doses de 10 mgr. de propionate de testostérone entre le 9^e et le 13^e jour du cycle. Quand la crise survenait inopinément, sans que rien ne l'eut fait prévoir, ils injectaient dès l'apparition des douleurs ou des pertes sanguines, 10 et parfois 20 mgr.

Migliavacca injecte entre le 14^e au 20^e jour après les règles, en moyenne 5 mgr. par jour de propionate de testostérone, en poursuivant ce traitement pendant deux mois.

Foss injecte par cycle menstruel, une dose totale de 180 à 200 mgr. de propionate de testostérone.

Loeser a obtenu la guérison de 2 cas de dysménorrhée par une injection unique de 150 milligrammes.

EFFETS ET INCIDENTS DUS A LA TESTOSTERONE

En utilisant plusieurs centaines de milligrammes de propionate de testostérone, on constate une augmentation légère et généralement transitoire du clitoris ainsi qu'une diminution du volume des seins.

L'inocuité des androgènes chez la femme, écrit Simonnet, est loin d'être prouvée, étant donné surtout les fortes doses généralement préconisées.

Ils peuvent parfois provoquer :

a) de la céphalée, de l'insomnie, de la nervosité (Desmarest et Capitain);

b) des bouffées de chaleur, des sueurs (Foss);

c) ils peuvent aussi entraîner l'apparition des signes de masculinisation (Foss) ou la transformation de la voix (Loeser).

Malgré que certains auteurs aient injecté de très grosses doses de testostéroïde sans inconvénients, comme Loeser, qui a pu injecter au total 1.500 mgr. au cours de 7 mois sans que le malade éprouva un trouble quelconque, Simonnet conseille que cette thérapeutique soit

instituée avec prudence. L'observation, ci-dessous de Greenhill et Freed semble lui donner raison.

Ces auteurs après avoir administré à une femme de 26 ans 850 mgr. de propionate de testostérone en 19 jours, observèrent l'apparition d'une forte éruption d'acné sur la poitrine ainsi qu'une légère poussée de poils sur la lèvre supérieure. Les règles se manifestèrent avec 19 jours de retard aussi douloureuses que de coutume. Une reprise de traitement (450 mgr. en 22 jours) fut suivie d'un nouveau développement de la moustache avec des poils plus nombreux et plus foncés, ainsi que l'apparition d'un duvet touffu sur les bras et les jambes. La voix se mit à muer et prit un timbre grave et masculin; l'acné envahit les épaules et le dos, les seins diminuèrent de façon appréciable, le clitoris doubla son volume et le poids augmenta de 4 kg. 500 en 3 semaines. Par contre la dysménorrhée dont souffrait la malade fut améliorée; les menstruations suivantes furent indolores et peu abondantes.

Aussi Guy Laroche et Bompard conseillent d'éviter son emploi chez les femmes jeunes, dont la morphologie génitale peut être encore assez malléable pour réagir à une excitation hormonale hétéro-sexuelle.

Simonnet, Moricard et Saulnier déconseillent l'emploi de la testostérone chez les femmes très nerveuses ce qui peut exagérer leurs troubles, de même chez les femmes avec des troubles trophiques vaginaux (Saulnier).

CONCLUSIONS

I. — L'androstérone et ses dérivés exercent en général une action fortement inhibitrice sur les organes génitaux femelles.

II. — Par l'injection répétée de fortes doses d'hormone mâle, la menstruation se trouve arrêtée; il se produit une régression ou même une atrophie de la muqueuse utérine.

III. — L'hormone mâle ayant un effet antagoniste de la folliculine, elle se trouve indiquée dans les troubles pathologiques provoqués par l'excès de la folliculine dans l'organisme.

IV. — Parmi ses principales applications, l'hormone mâle a été employée dans les hémorragies utérines anormales, (ménorragies, métrorragies) et dans divers troubles menstruels.

V. — Dans les troubles de la ménopause, l'hormone mâle agirait en exerçant une action frénatrice sur le lobe antérieur de l'hypophyse; elle atténue les troubles neuro-végétatifs.

VI. — Dans les mastopathies, surtout pré-menstruel-

les, dues à une hyperfolliculinie, l'hormone mâle donne de nombreux succès : elle supprime les poussées congestives et arrête parfois l'évolution des mastites chroniques.

VII. — On doit éviter des doses trop élevées de l'hormone mâle, qui peuvent provoquer de la céphalée, de l'insomnie, de la nervosité et des signes de masculinisation.

Vu

Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu

Le Président de la Thèse :
AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- AZERAD (E.). — L'hormone mâle et ses applications thérapeutiques. (*Rev. Méd. Franc.*, février 1939, t. XX, n° 2, pp. 109-118).
- BECLÈRE (C.). — Le propionate de testostérone dans le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles. (*C. r. Soc. franc. de Gyn.*, janvier 1939, t. 9, pp. 32-39).
- BENDER (X.). — Premiers essais thérapeutiques effectués par le propionate de testostérone pour le traitement des hyperémies prémenstruelles douloureuses des seins. (*Ann. Soc. Gyn. Franc.* Novembre 1937, n° 7, p. 222).
- BICKEL (G.). — L'hormone génitale mâle et ses applications thérapeutiques. (*Rev. Méd. Suisse Romande*, 25 juin 1939, n° 8, pp. 449-475).
- BRAVARSKI (J.). — L'emploi du propionate de testostérone en gynécologie. (*Bull. Soc. Gynéc. et d'Ost.*, Juin 1939, t. 28, pp. 418-422).
- BUSCHBÉCK (H.). — Recherches cliniques sur l'emploi thérapeutique des hormones sexuelles en gynécologie. (*Zeitsch. Geb. u. Gyn.*, 5 juillet 1938, t. CXVII, n° 2, pp. 177-223, 5 fig.).

- COGGI (C.). — Le propionate de testostérone dans le traitement de la métropathie hémorragique. (*Ann. di Ostet. e Ginec.*, 30 juin 1939, t. 61, 683-702).
- DESMAREST. — Le traitement des mastopathies par la testostérone. (*Sem. Hôp. Paris*, 1^{er} juin 1938, t. XIV, n° 11, 251-263).
- DESMAREST et Mme CAPITAIN. — De la valeur du traitement par la testostérone dans les ménométrorragie et dans les troubles de la ménopause. (*Pressé Méd.*, 28 juin 1939, t. 47, pp. 1031-1033).
- ENGLE (E.-T.) et SMITH (P.-E.). — Certains effets de la testostérone sur l'endomètre des singes. (*Endocrinology*, Juillet 1939, t. 25, n° 1, pp. 1-6).
- FABRE (M.). — A propos de trois gros fibromes métrorragiques traités par l'acétate de testostérone chez des femmes au voisinage de la ménopause. (*C. r. Soc. franc. de Gynéc.*, mai-juin 1939, t. 9, 211-212).
- FOSS (G.-L.). — Application par la voie buccale de la testostérone méthylique et sa simplification dans le traitement par les androgènes. (*Brit. méd. Journ.*, 1^{er} juillet 1939, t. 2, pp. 11-12).
- GEIST (S.-H.), SALMON (N.-J.) et GAINES (J.-A.). — Le propionate de testostérone dans les hémorragies fonctionnelles (dysménorrhées). (*Endocrinology*, décembre 1938, t. XXIII, N° 6, pp. 784-792, 5 fig.).
- GRAULICH (R.). — Quelques notes au sujet du propionate

de testostérone. (*Bruxelles Med.*, 28 mai 1939, t. 19, pp. 925-927).

GONZALES (J.-A.). — Etude sur l'utilisation thérapeutique des hormones génitales du sexe opposé. (*Thèse* Paris, 1938, n° 447, 42 pp.).

GREENHILL (J.-P.) et FREED (S.-C.). — Le propionate de testostérone dans le traitement des troubles gynécologiques; rapport préliminaire. (*West Jour. Surg.*, juin 1939, t. 47, pp. 301-305).

GUERCIO (F.). — Effet du traitement par le propionate de testostérone dans certains cas de mastite puerpérale. (*Atti. Soc. ital. di ostet. e ginec.*, juillet 1939, 353-356).

GUERCIO (F.). — Effet du traitement par le propionate de testostérone dans certains cas de mastite puerpérale. (*Atti. Soc. ital. di Ostet. e Ginec.*, juillet-Août 1939, t. 35, pp. 353-356).

GYARMATI (E.). — Recherches expérimentales sur l'action de la testostérone sur l'appareil génital de la femme. (*Arch. ital. di med. sper.*, novembre 1938, t. 2, pp. 1025-1048).

HARTMAN (C.-G.). — Action de la testostérone sur l'utérus de la guenon et administration d'hormones stéroïdales en forme de tablettes d'après Deanerly-Parkès. (*Endocrinology*, Mars 1940, t. 26, n° 3, pp. 445-447).

HERRICK (E.-H.) et LOCKHART (C.-H.). — Action de l'hormone sexuelle mâle sur le développement des

- ovaires de la jeune volaille. (*Endocrinology*, mars 1940, t. 26, n° 3, pp. 508-510).
- HUFFMANN (J.-W.) et Bos (L.-K.). — Mode d'action du propionate de testostérone sur les voies génitales femelles. (*Endocrinology*, février 1940, t. 26, n° 2, pp. 259-263).
- KEARNS (W.-M.). — Application clinique de la testostérone. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 2 juin 1939, t. 112, n° 22, pp. 2255-2258).
- KLEIN et PARKÈS. — Action analogue à la progestérone de la testostérone et de certains de ses composés. (*Proc. Roy. Soc. Med. Lond.*, février 1937).
- KURBOCK (L.), BIRNBERG (C.-H.) et LIVINGSTON (S.). — Le traitement de la ménopause féminine par les hormones sexuelles masculines. (*Endocrinology*, mars 1939, t. XXIV, n° 3, pp. 347-350).
- KURZBOCK (L.), BIRNBERG (C.-H.) et LIVINGSTON (S.). — Le traitement de la ménopause féminine par les hormones sexuelles masculines. (*Endocrinology*, mars 1939, t. XXIV, n° 3, pp. 347-350).
- LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — Le mécanisme d'une action préventive de la testostérone sur le carcinome mammaire de la souris. (*C. r. Soc. Biol.* 1939, t. CXXXI, n° 18, p. 586).
- LACZKA (S.). — Traitement paradoxal (hormone mâle) en gynécologie. (*Gyogyaszat*, 21 mai 1939, t. 79, pp. 320-324).
- LIPSCHUTZ (A.) et VARGAS (L.). — Action antihémorigène

de la testostérone. (*Lancet*, 21 octobre 1939, pp. 867-869).

LOESER (A.-A.). — Action du propionate de testostérone sur l'utérus et les seins. (*Lancet*, 12 février 1938, n° 7, p. 373).

MORICARD (R.) et SAULNIER (F.). — Hormonologie gynécologique et hormonothérapie sexuelle. (*Jour. Méd. Franc.*, avril 1939, t. XXVIII, n° 4, pp. 130-139).

LOESER (A.-A.). — L'hormone mâle dans le traitement du cancer du sein. (*C. r. Soc. franc. gynéc.*, février 1939, t. 9, pp. 77-78).

LONGY (M.-B.). — Le champ actuel de l'application des hormones sexuelles masculines. (*Sem. Méd.*, 13 juillet 1939, t. 46, n° 28, pp. 101-114).

LOTTE (M.). — De l'hormone mâle. Utilisation thérapeutique. (*Thèse Bordeaux*, 1938-39, n° 38, 110 pp.).

NAILLAT (R.). — L'hormone mâle. Mise au point des indications thérapeutiques actuelles. (*Thèse Paris* 1938, n° 388, 77 pp.).

NATHANSON (L.-T.) et TOWNE (L.-E.). — Excrétion urinaire des oestrogènes, des androgènes et du FSH à la suite de l'administration de la testostérone aux femmes castrées. (*Endocrinology*, novembre 1939, t. 25, pp. 754-758).

PAPILLON. — Essais de traitement de l'ovarite sclérokystique par la testostérone. (*B. et M. Soc. méd. Paris*, 12 mai 1939, t. 143, pp. 297-302).

- PERALTARAMAS (A.-G.). — L'antagonisme biologique entre le propionate de testostérone et la folliculine. (*Deutsch. med. Wschr.*, 14 juillet 1939, t. 65, n° 28, pp. 1127-1128).
- PIERRA (L.-M.) et ERLANDE (G.). — La place de l'hormone mâle en gynécologie. (*Liège méd.*, 29 octobre 1939, t. 32, pp. 891-898).
- PORTES (L.), DALSACE (J.) et WALLICH (R.). — Rôle inhibiteur des sels de testostérone sur la lactation chez la femme. (*C. r. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, pp. 1100-1102).
- RAMOS (A.-G.-P.). — Propionate de testostérone et folliculine. (Antagonisme biologique). (*Prensa Med. Arg.*, 23 août 1939, t. 26, n° 34, 1652-1655).
- RUBIN (J.-C.) et DAVIDS. — Effets pharmacodynamiques du propionate de testostérone sur les contractions tubaires. (*Endocrinology*, mars 1940, t. 26, n° 3, pp. 523-527).
- RUBINSTEIN (H.-S.). — Raisons d'emploi du propionate de testostérone dans les hémorragies utérines fonctionnelles et dans la dysménorrhée. (*Jour. Lab. a. Clin. Med.*, juillet 1939, t. 24, pp. 1026-1029).
- SALMON (U.-J.), GEIST (S.-H.) et WALTER (R.-J.). — L'acétate de désoxycorticostérone est oestrogène chez la femme. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, juin 1939, t. 41, pp. 515-517).
- SCAGLIONE (S.). — Action du propionate de testostérone

sur les métrorragies. (*Atti Soc. ital. di Ostet. e ginec.*, mai-juin 1939, t. 35, pp. 281-282).

SHARMH, GERSTRON-COHEN (J.), PASCKIS (K.-E.) et FELS (S.-S.). — Effet des fortes doses de propionate de testostérone (Oreton) sur les voies génitales femelles du jeune rat. Production de kystes ovariens. (*Endocrinology*, décembre 1939, t. 25, n° 6, pp. 933-943).

SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Les androgènes en thérapeutique. (*Jour. Med. Franc.*, avril 1939, t. 130, pp. 1457-1460).

SPENCE (A.-W.). — Le propionate de testostérone dans la mastite chronique. (*St. Barth. Hosp. Rep.*, 1939, t. 72, pp. 75-111.) (*Lancet*, 14 octobre 1939, t. 2, pp. 820-823.)

STARKEY (W.-F.) et LEATHEM (J.-H.). — Action de l'extrait d'urine mâle normale sur les chats femelles immaturés. (*Endocrinology*, mars 1940, t. 26, n° 3, pp. 499-502).

TAILHEFER. — Résultats obtenus par un traitement de testostérone dans certains cas de mastopathies. (*Paris Méd.*, 1938, n° 38, p. 189).

TRAINA-RAO (G.). — Applications cliniques de l'hormone mâle synthétique en gynécologie. (*Ann. di Ostet. e Ginec.*, 31 mai 1939, t. 61, pp. 539-562).

TURNER (H.-H.). — L'emploi en clinique de l'hormone sexuelle mâle synthétique. (*Endocrinology*, juin 1939, t. 24, n° 6, pp. 763-773).

TURPAULT. — Traitement des fibromes de l'utérus par la testostérone. (*Bull. Soc. Franc. Gyn.* 1937, p. 181).

TURPAULT. — L'hormone mâle chez la femme spécialement dans les hémorragies. (*Gynécologie*, mai 1939, t. 38, pp. 281-287).

ULRICH (P.). — Cancer bilatéral, inopérable à droite, de la glande mammaire (essai d'un traitement palliatif par la castration et la testostérone associées). (*C. r. Soc. Franç. Gyn.*, février 1939, t. 9, pp. 70-75; 75-77).

VARANGOT (J.). — L'action de la testostérone et de ses effets sur le tractus génital des femelles de mammifères et de la femme. (*Ann. d'Endocrin.*, mars 1939, t. 1, N° 1, pp. 55-74).

WILLIAMS (C.), PHELPS (D.) et BURCH (J.-C.). — L'effet de la testostérone sur l'hyperplasie expérimentale et l'endomètre chez le cobaye. (*Endocrinology*, août 1939, t. 25, n° 2, pp. 312-317).

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Effets physiologiques de l'hormone sexuelle mâle ..	13
Thérapeutique des hormones mâles en gynécologie ..	21
Hémorragies génitales	23
Fibromes	31
Troubles de la ménopause	37
Mastopathies	41
Seins douloureux ou mastalgie	47
Troubles neuro-végétatifs. Dysménorrhées	51
Effets et incidents dus à la testostérone	53
Conclusions	55
Bibliographie	57

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e

